

## OCTROOIRAAD



NEDERLAND

Ter inzage gelegde

Octrooiaanvraag No. 6614961

Klasse 124 hc 2 b 7 c 1 + b 7 b 1  
(124 hc 2 b 12 b + b 7 b 1;  
30 h 32).

Int. Cl. C 07 d (A 61 k 3/00).

Indieningsdatum: 21 oktober 1966, Datum van ter inzagelegging: 24 april 1967.  
24 uur.

De hierna volgende tekst is een afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en tekening(en), zoals deze op bovengenoemde datum werden ingediend.

Aanvrager: Ciba Limited

te Bazel, Zwitserland

Gemachtigde: Nederlandsch Octrooibureau (Dr. J. G. Frieling c.s.),  
Zwarteweg 5, 's-Gravenhage.Ingeroepen recht van voorrang: 22 Oktober 1965 (No. 14630/65  
5 Augustus 1966 No. 11330/65 Zwitserland)

Korte aanduiding: Werkwijze ter bereiding van nieuwe pyrimidinen.-

- - - - -

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een werkwijze ter bereiding van N.N'-di-[pyrimidyl-4-aminoalkyl]diazacycloalkanen, waarin de alkyleenresten de hieraan gebonden stikstofatomen telkens scheiden door tenminste 2 koolstofatomen, alsmede de N-oxyden ervan.

In de nieuwe verbindingen kunnen de aminogroepen verder zijn gesubstitueerd. Zo kunnen de aminogroepen ook tertiair zijn en bijvoorbeeld zijn gesubstitueerd door alkylresten, zoals methyl-, ethylresten, op willekeurige plaats gebonden propyl-, butyl- of pentylresten met rechte of vertakte keten, of aralkylresten, zoals fenylalkylresten, bijvoorbeeld benzyl- of fenylethylresten.

Voorts kunnen ook de pyrimidylresten zijn gesubstitueerd, bijvoorbeeld op de plaats 2 door halogenatomen; door alifatische koolwaterstofresten, zoals in het bijzonder alkenyl- of beter

6614961

- 1 -

BEST AVAILABLE COPY

alkylresten; door een veretherde hydroxylgroep dragende alifa-  
tische koolwaterstofresten, bijvoorbeeld van het genoemde type,  
zoals alkoxy-alkyl- of alkenyloxyalkylresten; door met alifati-  
sche koolwaterstofresten, bijvoorbeeld van het genoemde type,  
5 gesubstitueerde hydroxylgroepen, bijvoorbeeld alkenyloxy- of be-  
ter alkoxy- of ook alkyloxy-alkoxygroepen; of door geschikte res-  
ten, waarin de zuurstofatomen zijn vervangen door zwavel; of door  
vrije hydroxylgroepen of mercaptogroepen of door aminogroepen.  
Hierbij hebben de alkylresten ook in de etherresten in de eerste  
10 plaats de boven genoemde betekenis en zijn in het bijzonder de  
methyl-, ethyl- of propylresten.

Als alkenylresten, ook in de etherresten, verdienen in het  
bijzonder allylresten of methallylresten resp. crotonylresten te  
worden vermeld.

15 De in de alkoxyalkylresten aanwezige alkoxyresten zijn bij-  
voorbeeld die in het voorgaande genoemd. De het zuurstofatoom met  
de pyrimidinekern verbindende alkyleenresten zijn bij voorkeur  
die met 1-5 in het bijzonder 1-3 koolstofatomen, zoals methyleen-  
resten, op willekeurige plaats gebonden ethyleen-, propyleen-  
butyleen- of pentyleenresten.

20 Alkoxyalkylresten zijn in het bijzonder resten met de formule  
RO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, waarin R een alkylrest met 1-3 koolstofatomen en n  
een geheel getal van 1-3 betekent.

25 De in de alkoxyalkoxyresten aanwezige alkoxygroepen zijn  
bijvoorbeeld die welke boven zijn genoemd. De deze alkoxygroepen  
met het aan de pyrimidinekern aanwezige zuurstofatoom verbindende  
alkyleenrest bezit tussen de alkoxygroep en het genoemde zuurstof-  
atoom tenminste twee koolstofatomen en bevat bij voorkeur 2-5  
koolstofatomen en is in het bijzonder een 1.2-ethyleen-, voorts  
30 een 1.2-, 2.3- of 1.3-propyleengroep, een op willekeurige plaats  
gebonden, echter de vicinale zuurstofatomen door tenminste twee  
koolstofatomen scheidende butyleen- of pentyleengroep met rechte  
of vertakte kern. In deze resten kunnen zuurstofatomen zijn vervan-  
gen door zwavel.

35 Halogenatomen zijn in het bijzonder broomatomen, in de  
eerste plaats echter chlooratomen.

5 Aminogroepen als 2-substituenten van de pyridimidinering kunnen bijvoorbeeld primair, secundair of tertiair zijn. Als substituenten kunnen bijvoorbeeld worden genoemd: koolwaterstofresten met alifatisch karakter, die ook kunnen zijn onderbroken door heteroatomen, zoals zuurstof, zwavel of stikstof, en/of kunnen 10 zijn gesubstitueerd door vrije hydroxyl- of aminogroepen. Koolwaterstofresten met alifatisch karakter zijn in de eerste plaats ten hoogste 8 koolstofatomen bevattende alkyl-, alkenyl-, cycloalkyl- of cycloalkenylresten, cycloalkylalkyl- of alkenylresten, cycloalkenylalkyl- of alkenylresten.

15 Door heteroatomen onderbroken resten van dit type zijn in de eerste plaats oxa-, azaalkyl-, oxaalkyleen-, azaalkyleen- of oxacycloalkylalkylresten. Als door heteroatomen onderbroken koolwaterstofresten dienen in het bijzonder ook aminoalkylresten te worden verstaan, waarin de aminogroep zoals in het voorgaande aangegeven en in het volgende beschreven, is gesubstitueerd. Er 20 dienen in het bijzonder methyl-, ethyl-, allyl-, propyl-, isopropyl-, op willekeurige plaats gebonden butyl-, pentyl-, hexyl- of heptylresten, 3-oxabutyl-, 3-oxapentyl-, 3-oxaheptyl-, en 2-hydroxyethyl-, 3-hydroxupropyl-, butyleen-1,4.-pentyleen-(1,5.)-, hexyleen-1,5-, hexyleen-1,6-, hexyleen-2,5-, heptyleen-1-7-, heptyleen 2,6-, heptyleen 2,7-, 3-oxapentyleen 1,5-, 3-azapentyleen-1,5-, 3-alkyl-3-azapentyleen 1,5-, zoals 3-methyl 3-azapentyleen-1,5-, 3-hydroxyalkyl- 3-azapentyleen 1,5-, zoals 3-hydroxyethyl met rechte of vertakte ketens 3-azapentyleen 1,5-; 3-oxa- of -aza-25 hexyleen 1,6-, 8cyclopentyl- of cyclohexylresten of cyclopentyl- of cyclohexylmethyl- of ethylresten te worden genoemd.

30 De aminogroep is bij voorkeur een secundaire aminogroep, in het bijzonder een alkylaminogroep, bij voorbeeld een methyl-, ethyl- en in de eerste plaats een propyl-, butyl- of pentylamino-35 groep, waarin de alkylresten bij voorkeur van niet primaire aard zijn, bijvoorbeeld een isopropyl- of sec.-butylaminogroep. Bijzonder gunstig zijn echter tertiaire aminogroepen, in het bijzonder dialkylaminogroepen, zoals dimethyl-, diethyl-, N-methyl N-ethyl dipropyl-, di-isopropyl-, dibutyl-, di-sec.-butyl- of d-amylamino- groepen of pyrrolidino-, piperidino-, piperazino-, N-alkyl -of

5 N-hydroxyalkylpiperazino- of morfolinogroepen. De aminogroepen aan de pyrimidinekern op de plaats 2 kan echter ook met voordeel een door een van de zojuist genoemde secundaire of tertiaire aminogroepen gesubstitueerde alkylaminogroep zijn, zoals een mono- of dialkylamino-, pyrrolidino-, piperidino-, piperazino-  
10 N-alkyl- of N-hydroxyalkylpiperazine of morfolinoalkylaminogroep.

10 De pyrimidinekern kan ook op de plaats 5 en/of 6 zijn gesubstitueerd, in de eerste plaats echter door een van de voor de plaats 2 aangegeven substituenten. Alkylresten op de plaats 5 en 6 kunnen met elkaar een alkyleenrest vormen, bijvoorbeeld een butyleen-1.4-rest.

15 De diazacycloalkaanring, waarin de alkyleenresten de stikstofatomen scheiden door tenminste 2 koolstofatomen bevatten derhalve tenminste 6 ringatomen. Bij voorkeur bevat deze echter niet meer dan 8 ringatomen. De alkyleenresten zijn in de eerste plaats alkyleenresten met rechte of vertakte keten met ieder ten hoogste 6 koolstofatomen, zoals bijvoorbeeld: butyleen-2.4-, butyleen-1.4-, pentyleen-1.5-, pentyleen 2.5-, hexyleen-2.6-, of hexyleen -3.6-, in de eerste plaats echter ethyleen-1.2- en allereerst propyleen-  
20 1.3-, pyropyleen-2.3-, of propyleen-1.2-resten-

In de eerste plaats is de diazacycloalkaanring een eventueel door alkylresten, in de eerste plaats methylgroepen gesubstitueerde piperazinering, in het bijzonder de piperazinering.

25 De alkyleenresten, die de diazacycloalkaanring van de pyrimidyl- aminogroepen scheiden door tenminste 2 koolstofatomen, bevatten voornamelijk: butyleen-2.5- butyleen-1.4-, pentyleen-1.5, pentyleen 2.5-, hexyleen -1.6-, of hexyleen- 2.6-, in de eerste plaats echter ethyleen 1.2-, en allereerst propyleen 1-3-, propyleen 2-3- of propyleen 1.2 resten.

30 In de nieuwe verbindingen kunnen de beide pyrimidylamino-alkylresten gelijk of verschillend zijn.

35 De nieuwe verbindingen bezitten waardevolle farmacologische eigenschappen. In het bijzonder werken deze tegen bakterien, zoals tuberkelbacillen, in de eerste plaats echter tegen protozoën, in het bijzonder plasmodiën, bijvoorbeeld bij de mico en tegen Piroplasmen, zoals Babesien, Babesiclen en Theilerien. Hierbij zijn

deze ook werkzaam tegen die plasmodien, welke tegen de bekende antimaleriamiddelen resistent zijn.

5 De nieuwe verbindingen kunnen derhalve farmacologisch bij het dier of als medicamenten, bijvoorbeeld bij malaria, Babesiosis, Theileriosis, Anaplasmosis, en andere infecties worden toegepast. Ze kunnen ook worden toegepast als voer voor dieren resp. als toevoegsels aan voer voor dieren. Voorts werken de nieuwe verbindingen remmend op tumoren en remmen bijvoorbeeld bij de rat ontstekingen. Ze kunnen derhalve farmacologisch bij het dier of 10 medicamenteus worden toegepast als antiflogistica. Voorts zijn 15 het waardevolle tussenprodukten.

Bijzonder waardevol, in de eerste plaats wat betreft hun 20 werkzaamheid tegen Plasmodien en Babesien, alsmede als de ontstekingsremmende stoffen, zijn die verbindingen, waarin tenminste één van de pyrimidineringen op de plaats 2 en/of 6 een vrije of 25 bijvoorbeeld zoals aangegeven, gesubstitueerde aminogroep bevat en in de eerste plaats verbindingen met de formule volgens figuur 1, waarin tenminste telkens een van de resten  $R_1$  en  $R_2$ , alsmede  $R_1'$  en  $R_2'$  een vrije of een gesubstitueerde aminogroep, in de eerste 30 plaats een van de boven opgenoemde, en in het bijzonder een mono- of dialkylamino-, pyrrolidino-, piperidino-, morfolino-, pipera- zino- of N-alkyl- of hydroxyalkylpiperazinogroep, bijvoorbeeld 35 zoals boven opgenoemd en in het bijzonder een diethylaminogroep of beter een dimethylaminogroep voorstelt, terwijl eventueel de andere van deze resten een waterstofatoom of beter een alkyl- of alkoxyalkylrest, in de eerste plaats een van de in het bovenstaande op de voorgrond gestelde, in het bijzonder de propyl-, ethyl-, methoxyethyl-, ethoxyethyl en in het bijzonder de methylgroep voor stellen, de resten  $R_3$  en  $R_3'$  in de eerste plaats een waterstofatoom of in de tweede plaats alkyl- of alkoxyalkylresten, in de eerste 40 plaats die van het voor  $R_1$  resp.  $R_2$  aangegeven type, betekenen en de resten "alk" en "Alk" alkyleen (1.) 1-resten met 2-6 koolstofatomen, in de eerste plaats 2-4 koolstofatomen en in de allereerste plaats propyleen-(1.) 1-resten, in het bijzonder propyleen-(1.3)-resten en speciaal butyleen-(1.4-)resten voorstellen.

5 Bijzonder op de voorgrond gesteld dienen verbindingen te worden met de formule volgens figuur 2, waarin  $R_1''$  en  $R_1'''$  vrije aminogroepen of pyrrolidino-, piperidino-, morfolino-, piperazi-  
no- en N-alkyl- of hydroxyalkylpiperazinogroepen, in de eerste plaats echter mono- of dialkylaminogroepen, bijvoorbeeld zoals boven aangegeven, speciaal echter diethylamino- of beter dimethyl-  
aminogroepen betekenen,  $R_2''$  en  $R_2'''$  waterstofatomen of alkyl-  
groepen, zoals propyl-, ethyl- of in de eerste plaats methylgroe-  
pen voorstellen en alk $^{11}$  en alk $^{111}$  propyleen-1.2-propyleen-2.3-  
10 ethyleen-1.2 of in de eerste plaats propyleen-1.3 en butyleen-1.4 groepen betekenen.

15 Bijzonder waardevol als antimalariapreparaten en antiflogisti-  
ca zijn het N.N'-di-[ $\delta$ -(6-methylamino 2-methylpyrimidyl 4-amino)  
propyl]piperazine, het N.N'-di-[ $\delta$ -(6-amino 2-methylpyrimidyl 4-  
amino)propyl]piperazine en in de eerste plaats het N.N'-di-[ $\delta$ -  
20 (6-dimethylamino 2-methylpyrimidyl 4-amino)-propyl]piperazine met de formule volgens figuur 3, dat bijvoorbeeld bij de muis bij sub-  
cutane toediening in doses van 20-40 mg/kg een uitstekende antima-  
laria-werking heeft en dat bij de rat bij de kaolien-pleuritis  
25 in doses van 30 - 50 mg/kg subcutaan en bij treemdicha~~m~~granu-  
lomen in doseringen van 10-30 mg/kg subcutaan een duidelijke antiinflammatoire werking vertoont, alsmede vanwege zijn activi-  
teit tegen malaria het N.N'-di-[ $\delta$ -(6-dimethylamino 2-methylpy-  
rimidyl 4-amino)butyl]piperazine met de formule volgens figuur  
4.

30 Eveneens bijzonder waardevol, maar minder dan de boven opge-  
noemde typen verbindingen zijn die met de formule volgens figuur  
1 en 2, met die formules waarin die resten, welke in deze formules  
een aminogroep voorstellen een waterstofatoom of een alkyl- of  
alkoxy-alkylrest, bijvoorbeeld zoals daar beschreven betekenen.

35 De nieuwe verbindingen worden op de gebruikelijke wijze ge-  
wonneen. Bij voorkeur gaat men zodanig te werk, dat men een N.N'-  
di-(X-alkyl)diazocycloalkaan, waarin de alkyleenketens hun sub-  
stituenten telkens scheiden door tenminste 2 koolstofatomen, tot  
omzetting brengt met 2 moleculen van een 4-Y-pyrimidine, waarbij  
X en Y onder achterlaten van een in een van hun aanwezige imino-

groep afsplitsbare resten zijn.

Derhalve kan een van de resten X en Y bijvoorbeeld een primaire of secundaire aminogroep zijn, terwijl de andere een tegen een aminogroep uitwisselbare rest kan zijn. Een tegen een aminogroep uitwisselbare rest X is in de eerste plaats een reactief veresterde hydroxylgroep, zoals een met een sterk anorganisch zuur of een sterk organisch sulfonzuur veresterde hydroxylgroep, in het bijzonder een halogeenatoom, zoals chloor-, broom of jodiumatoom of een sulfonyloxygroep, zoals een benzeensulfonyloxygroep, die door omzetting met het 4-aminopyrimidine wordt uitgewisseld tegen de overeenkomstige pyrimidyl-4 aminorest. Een tegen een aminogroep uitwisselbare rest Y is in de eerste plaats een reactief veresterde hydroxylgroep, in de eerste plaats een halogeenatoom, in het bijzonder een broom, jodium- of in de eerste plaats een chlooratoom of een vrije of in het bijzonder een veretherde, bijvoorbeeld gealkyleerde of gearalkyleerde, bijvoorbeeld gebenzyleerde mercaptogroep, of een kwaternaire ammoniumgroep, zoals een trialkylammoniumgroep en wordt door omzetting met een aminogroep X van het gesubstitueerde diazacycloalkaan hier tegen uitgewisseld. De voorkeur wordt gegeven aan die uitvoeringsvorm van deze werkwijze, waarbij Y de tegen de aminogroep uitwisselbare rest, in de eerste plaats een halogeenatoom, zoals broom- of in het bijzonder chlooratoom is. Bevat hierbij het pyrimidine nog op een andere plaats, bijvoorbeeld op de plaats 2 een uitwisselbare rest, dan dient er acht op te worden geslagen, dat deze niet reactiever is, dan de rest op de plaats 4. Bij gelijke uitwisselbare resten op de plaatsen 4 en 2, is echter over het algemeen de rest op de plaats 4 reactiever.

Een andere werkwijze ter bereiding van de nieuwe verbindingen is, dat men een N.N'-ongesubstitueerd diazacycloalkaan, waarvan de alkyleenketens de stikstofatomen scheiden door tenminste 2 koolstofatomen, tot omzetting brengt met 2 moleculen van een 4-(Z-alkylamino)pyrimidine, waarbij Z een tegen een aminogroep uitwisselbare rest, zoals deze is beschreven voor X, voorstelt en de alkyleenketen Z van het amijostikstofatoom scheidt door tenminste 2 koolstofatomen. Voorts kan men de nieuwe verbindingen ook ver-

5 krijgen, door in een derivaat van een N,N'-di-[pyrimidyl-4-amino-alkyl]diazacycloalkaan, waarin de alkyleenketens de stikstofatomen scheiden door telkens tenminste 2 koolstofatomen en dat zich van dit diazacycloalkaan onderscheidt, doordat hierin tenminste een van de alkyleenketens, een selectief door waterstof vervangbare rest bevat, de door waterstof mengbare resten vervangen door waterstof. Dergelijke resten zijn in de eerste plaats aan een met stikstofverbonden koolstofatomen aanwezige oxogroepen, die zich door de gebruikelijke reductiemiddelen, in de eerste plaats lithiumaluminiumhydride en analoge amide-reductiemiddelen, zonder belangrijke reductie in de pyrimidineringen, laten vervangen door waterstof. Bij voorkeur gaat men uit van een geschikt N,N'-di-( $\gamma$ -[pyrimidyl-4-amino]) $\gamma$ - of  $\alpha$ -oxoalkyl]diazacycloalkaan.

10 Voorts kan men de nieuwe verbindingen ook verkrijgen, door 15 een N-ongesubstitueerd N'-pyrimidyl-4-aminoalkyldiazacycloalkaan, waarin de alkyleenketens de stikstofatomen telkens scheiden door tenminste 2 koolstofatomen om te zetten met een reactieve ester van een 4-hydroxylalkylaminopyrimidine, waarin de alkyleenketen het zuurstof- van het stikstofatoom scheidt door tenminste 2 koolstofatomen. Reactieve esters zijn hierbij in de eerste plaats 20 de boven voor X genoemde.

25 Tenslotte kan men de nieuwe verbindingen ook verkrijgen door 4-[di-(X-alkyl)aminoalkylamino]pyrimidinen, waarin X een reactief veresterde hydroxylgroep is en de alkyleenresten hun substituenten scheiden door tenminste 2 koolstofatomen, om te zetten met een 4-(NH<sub>2</sub>-alkylamino)pyrimidine, waarin de alkyleenrest de stikstof- atomen scheidt door tenminste 2 koolstofatomen, onder afsplitsing van 2 mol HX. X heeft hierbij in de eerste plaats de boven aangegeven betekenis.

30 In vermeegen verbindingen kunnen substituenten in het kader van de definitie van de eindstoffen op de gebruikelijke wijze worden specificeerd.

35 In het bijzonder laten zich hydroxylgroepen op de plaats 2 en/of 6 van de pyrimidinering op de gebruikelijke wijze, bijvoorbeeld door behandeling met halogenerende middelen, zoals halogeniden van fosfor, zoals fosforoxy-halogeniden, in de eerste plaats

fosforoxychloride en/of fosforpentachloride, vervangen door halogenatomen, in de eerste plaats chlooratomen of door zwavel en bijvoorbeeld met fosforpentasulfide, uitwisselen tegen de mercaptogroep.

5 Voorts kunnen halogenatomen op de gebruikelijke wijze, bijvoorbeeld door omzetten met ammoniak of aminen worden uitgewisseld tegen aminogroepen of door omzetting met hydroxyl- alcoholaat-, mercaptaat- of sulfideanionen, bijvoorbeeld alkali-, alkali-alkanolaten, alkalialkylmercaptaten of alkalisulfiden worden uitgewisseld tegen vrije of veretherde hydroxyl- of mercaptogroepen. Vrije mercaptogroepen laten zich op de gebruikelijke wijze substitueren, bijvoorbeeld door reactie met reactieve esters van alcoholen, in de eerste plaats alkanolen of benzylalcoholen.

15 Reactieve esters zijn hierbij in de eerste plaats de verder boven voor X aangegevene. Vrije of veretherde mercaptogroepen laten zich op de gebruikelijke wijze, eventueel in tegenwoordigheid van condensatiemiddelen, door omzetting met ammoniak of primaire of secundaire aminen uitwisselen tegen aminogroepen. Halogenatomen en  $\alpha$ -arylalkylresten aan aminogroepen laten zich op de gebruikelijke wijze door behandelen met reductiemiddelen, zoals katalytisch geactiveerde waterstof vervangen door waterstof.

25 Ter bereiding van 2-aminopyrimidyl-4-verbindingen, in het bijzonder de verbindingen met de formule volgens figuur 1, waarin de resten  $R_2$  en  $R_2'$  aminogroepen zijn, gaat men bij voorkeur uit van 2,4-dihalogenpyrimidinen, in het bijzonder verbindingen met de formule volgens figuur 5 en van N,N'-diaminoalkyldiazacycloalkanen, in het bijzonder die met de formule volgens figuur 6, waarin hal halogenatomen aangeeft en  $R_1$  en alk de boven aangegeven betrekkenissen hebben en wisselt na de omzetting van het halogenatoom op de plaats 4 het halogenatoom op de plaats 2 uit tegen een aminogroep  $R_2$  resp.  $R_2'$ ; voor de bereiding van 6-aminopyrimidyl-4-verbindingen, in het bijzonder de verbinding met de formule volgens figuur 1, waarin  $R_1$  en  $R_1'$  aminogroepen zijn, gaat men bij voorkeur direct uit van 6-amino-5-halogenpyrimidineverbindingen.

35 De genoemde reacties worden op de gebruikelijke wijze uitgevoerd, als dan niet bij aanwezigheid van verdunnings-en/of con-

densatiemiddelen en/of katalysatoren bij lage, gewone of verhoogde temperatuur, eventueel in een gesloten vat en/of in een atmosfeer van inert gas.

Al baar gelang de wijze van werken verkrijgt men de verbindingen in vrije vorm of in de vorm van de zouten. Uit de basen kunnen therapeutisch bruikbare zouten met zuren worden gevormd, bijvoorbeeld van therapeutisch toepasbare zuren, zoals de halogenwaterstofzuren, zwavelzuren, fosforzuren, salpeterzuur, perchloorzuur; alifatische, alicyclische, aromatische of heterocyclische carbon- of sulfonzuren, zoals mierenzuur, azijnzuur, propionzuur, oxaalzuur, barnsteenzuur glycolzuur, melkzuur, appelzuur, wijnsteenzuur, citroenzuur, ascorbinezuur, hydroxymaleïnezuur, dihydroxymaleïnezuur of pyrodruivenzuur; feny lazijnzuur, benzoëzuur, p-aminobenzoëzuur, antranilzuur, p-hydroxybenzoëzuur, salicylzuur, embonzuur of p-aminosalicylzuur; methaansulfonzuur, ethaansulfonzuur, hydroxyethaansulfonzuur, ethyleensulfonzuur; toluene sulfonzuur, naftaleensulfonzuren of sulfanilzuur; methionine, tryptofaan, lysine of arginine. Verkregen zouten laten zich omzetten in de vrije verbindingen.

De zouten laten zich ook ter zuivering omzetten in de vrije verbindingen. Tengevolge van de nauwe betrekkingen tussen de verbindingen in vrije vorm en in de vorm van haar zouten zijn in het voorgaande en volgende onder de vrije verbindingen zinvol en doelmatig ook de overeenkomstige zouten begrepen.

De uitvinding heeft ook betrekking op die uitvoeringsvormen van de werkwijze waarbij men van een als tussenprodukt op de een of andere trap van de werkwijze verkrijgbare verbinding uitgaat en de ontbrekende reactietrappen uitvoert, of een uitgangsstof onder de reactieomstandigheden vormt of toepast in de vorm van een zout, alsmede de nieuwe uitgangsstoffen. Bij voorkeur past men die uitgangsstoffen toe en gaat men zodanig te werk, dat de in de aanvang als bijzonder geschikt genoemde eindstoffen worden verkregen.

De verkregen diazacycloalkaanverbindingen kunnen op de gebruikelijke wijze worden omgezet in de N.oxyden, bijvoorbeeld met behulp van waterstofperoxyde, organische perzuren, zoals perbenzoë-

zuur of perazijnzuur.

Verkregen racemische verbindingen kunnen op de gebruikelijke wijze worden gesplitst in de optische antipoden.

De uitgangsstoffen zijn bekend of kunnen worden gewonnen volgens analoge werkwijzen. Nieuwe uitgangsstoffen behoren eveneens tot het onderwerp van uitvinding. Uitgangsstoffen, die zich onderscheiden van de eindstoffen door de aanwezigheid van een door waterstof vervangbare rest, in het bijzonder de oxoverbindingen, bezitten eveneens de voor de eindprodukten aangegeven werkingen en behoren tot het onderwerp van uitvinding. Ze worden bijvoorbeeld onder toepassing van geschikte, een oxogroep bevattende uitgangsstoffen, volgens de hiervoor geschikte bovengenoemde werkwijze, op zichzelf bekende wijze gewonnen.

De verkregen eindstoffen en de zouten kunnen worden toegepast als geneesmiddelen, bijvoorbeeld in de vorm van farmaceutische preparaten, welke deze of de zouten ervan bevatten gemengd met een voor enterale of parenterale toepassing geschikte farmaceutische, organische of anorganische vaste of vloeibare drager. Voor de vorming hiervan komen die stoffen in aanmerking, welke niet reageren met de nieuwe verbindingen, zoals bijvoorbeeld water, melksuiker, zetmeel, magnesiumstearaat, talk, plantaardige olien, bicyclische alcoholen, gommen, polyalkyleenglycolen, cholesterol of andere bekende dragers voor geneesmiddelen. De farmaceutische preparaten kunnen bijvoorbeeld worden gebracht als tabletten, dragees, of in vloeibare vorm als oplossingen, suspensies of emulsies.

Ze zijn eventueel gesteriliseerd en/of bevatten hulpstoffen, zoals conserverings-, stabiliseringssij, bevochtigingsmiddelen of emulgatoren, zouten ter verandering van de osmotische druk of buffers. Ze kunnen echter ook andere therapeutisch waardevolle stoffen bevatten.

De uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand van de volgende voorbeelden, doch beperkt zich hiertoe genendele.

Voorbeeld I.

14,2 g 2,6-dimethyl 4-chloorpyrimidine en 10 g N.N'-di-/-aminopropylpiperazine worden 2 uur verhit op 180°C.

Het verkregen produkt wordt opgelost in verdund azijnzuur,

de oplossing behandeld met actieve kool en dan alkalisch gemaakt. Het verkregen N,N'-di-[ $\gamma$ -(2,6-dimethylpyrimidyl 4-amino)propyl]piperazine met de formule volgens figuur 7 wordt afgezogen en herkristalliseerd uit een mengsel van methanol en water. Smp. 146 - 148°C.

5

#### Voorbeeld II

Een mengsel van 17,1 g 2-methyl 6-dimethylamino 4-chloor pyrimidine, 10 g N,N'-di-[ $\gamma$ -aminopropyl]piperazine en 50 ml sulfolan wordt 4 uur verhit op 190°C. Na afkoelen wordt uitgegoten op water en de oplossing zwak alkalisch gemaakt. Het neerslag wordt afgezogen en herkristalliseerd uit een mengsel van methanol en water. Het N,N'-di-[ $\gamma$ -(2-methyl 6-dimethylaminopyrimidyl 4-amino)propyl]piperazine met de formule volgens figuur 8 smelt bij 191 - 194°C.

10

#### Voorbeeld III

15,7 g 2-methyl 6-methylamino 4-chloorpyrimidine en 10 g N,N'-di-[ $\gamma$ -aminopropyl]piperazine worden tezamen met 75 g fenol en 250 mg ammoniumchloride gemengd en 4 uur onder roeren verhit op 180 - 190°C. De afgekoelde massa wordt onder roeren gebracht in 1 liter 2-n. Natronloog. Het neerslag wordt afgezogen en herkristalliseerd uit dimethylformamide.

20

Men verkrijgt het N,N'-di-[ $\gamma$ -(2-methylaminopyrimidyl 4-amino)propyl]piperazine met de formule volgens figuur 9, met een smp. van 204- 206°C.

25

#### Voorbeeld IV

Men verhit een mengsel van 14,3 g 2-methyl 6-amino 4-chloorpyrimidine, 10 g N,N'-di-[ $\gamma$ -aminopropyl]piperazine, 75 g fenol en 250 mg ammoniumchloride 4 uur en 180- 190°C, laat afkoelen en giet dan uit in 1 liter 2-n. Natronloog. Het neerslag wordt afgezogen men verkrijgt na herkristalliseren uit methanol het N,N'-di-[ $\gamma$ -(2-methyl 6-aminopyrimidyl 4-amino)propyl]piperazine met de formule volgens figuur 10 met een smp. van 200- 202°C.

30

#### Voorbeeld V

35 13,8 g 2-methoxymethyl 6-methylamino 4-chloorpyrimidine, 10 g N,N'-di-[ $\gamma$ -aminopropyl]piperazine en 23,5 g fenol worden 4 uur verhit op 190°C; dan wordt het mengsel afgekoeld tot 100°C en

onder roeren gebracht in 500 ml 2-n natronloog. Het neergeslagen N.N'-di-[ $\gamma$ -(2-methoxymethyl 6-methylaminopyrimidyl 4-amino) propyl]piperazino met de formule volgens figuur 14 smelt bij 178 - 182°C.

5

Voorbeeld VI

Een mengsel van 16,3 g 2-dimethylamino 6-methyl 5-chloorpyrimidine, 10 g N.N'-di- $\gamma$ -aminopropylpiperazine, 30 g fenol en 250 mg ammoniumchloride wordt 4 uur verhit op 180°C. De isolering van de base geschiedt, zoals beschreven in voorbeeld IV. De base wordt opgelost in ethanol. Door toevoegen van ethanolisch zoutzuur wordt het tetrahydrochloride van het N.N'-di-[ $\gamma$ -(2-dimethylamino 6-methylpyrimidyl 4-amino)propyl]piperazine verkregen met de formule volgens figuur 12, dat herkristalliseerd uit ethanol, smelt bij >300°C.

10

Voorbeeld VII

20 g N.N'-di- $\gamma$ -aminopropylpiperazine en 28 ml triethylamine worden opgelost in 60 ml methanol. Bij 60°C wordt een oplossing toegedruppeld van 2-methyl 4,6-dichlorpyrimidine.

15

Het mengsel wordt 8 uur verhit onder toepassing van terugvloeikoeeling, het methanol afgedestilleerd en het residu behandeld met 2-n. natronloog. Het N.N'-di-[ $\gamma$ -(2-methyl 6-chloorpyrimidyl  $\gamma$ -amino)propyl]piperazine met de formule volgens figuur 13 wordt afgezogen en herkristalliseerd uit een mengsel van methanol en water. Smp. 157- 160°C.

25

Voorbeeld VIII

5,6 g van de in voorbeeld VII beschreven stof worden 4 uur op 190°C verhit met 50 ml morfoline. Het residu wordt behandeld met 2-n. natronloog en het N.N'-di-[ $\gamma$ -(2-methyl 6-morfolinopyrimidyl 4-amino)propyl]piperazine met de formule volgens figuur 14 afgezogen en herkristalliseerd uit dimethylformamide smp. 178- 180°C.

30

Voorbeeld IX

Door omzetting analoog aan voorbeeld VIII, met N-methylpiperazine verkrijgt men het N.N'-di-[ $\gamma$ -(2-methyl 6-(N-,etjylpiperazino)pyrimidyl 4-amino)propyl]piperazine met de formule volgens figuur 15.

35

Dit wordt herkristalliseerd uit een mengsel van methanol en water, smp. 68 - 70°C.

Voorbeeld X

Door omzetting analoog aan voorbeeld VIII, met piperidine wordt het N,N'-di-[ $\beta$ -(2-methyl 6-piperidinopyrimidyl 4-amino)propyl]piperazine met de formule volgens figuur 16 verkregen, smp. 154 - 156°C na herkristalliseren uit dimethylformamide.

Voorbeeld XI

Door omzetting analoog aan voorbeeld VIII, met pyrrolidine verkrijgt men het N,N'-di-[ $\beta$ -(2-methyl 6-pyrrolidinopyrimidyl 4-amino)propyl]piperazine met de formule volgens figuur 17, dat na herkristalliseren uit dimethylformamide smelt bij 145 - 147°C.

Voorbeeld XII

43,6 g 2,4,5,6-tetrachloorpyrimidine worden opgelost in 300 ml ethanol en er wordt een oplossing van 20 g N,N'-di-[ $\beta$ -amino-propyl]piperazine in 100 ml ethanol toegevoegd bij kamertemperatuur. Na 2 uur roeren wordt het neergeslagen N,N'-di-[ $\beta$ -(2,5,6-trichloorpyrimidyl 4-amino)propyl]piperazine met de formule v.lgs. figuur 18 afgezogen en herkristalliseerd uit dimethylformamide. Smp. 280°C onder ontleding.

Voorbeeld XIII

19,6 g van de in voorbeeld XII beschreven verbinding worden met 200 ml van een verzadigde methanolische dimethylamineoplossing 8 uur bij 120°C in een autoclaaf verhit, het methanol afgedestilleerd en het residu behandeld met water. Het verkregen N,N'-di-[ $\beta$ -2,6-di-(dimethylamino)5-chloorpyrimidyl 4-amino  $\beta$ -propyl]piperazine hexahydrochloride met de formule volgens figuur 19 wordt afgezogen en herkristalliseerd uit dimethylformamide smp. 253- 255°C.

Voorbeeld XIV

Door omzetting analoog van voorbeeld XIII, met morfoline wordt het N,N'-di-[ $\beta$ -(2,6-dimorfolino 5-chloorpyridmidyl 4-amino)propyl]piperazine verkregen met de formule volgens figuur 20 en herkristalliseerd uit methanol; smp. 207- 210°C.

Voorbeeld XV

17,29 g N,N'-di- $\beta$ -aminoethylpiperazine en 28 ml triethylamine

worden opgelost in 60 ml methanol. Hieraan wordt bij 60°C een oplossing van 32,6 g 2-methyl 4,6-dichloorpyrimidine in 80 ml methanol toegevoegd. Na 8 uur verhitten onder toepassen van terugvloeikeling wordt het methanol afgedestilleerd, het residu opgelost in 200 ml ethanol; behandeld met actieve kool, afgelosteerd en aan het warme filtraat tot het troebel is, warm water toegevoegd.

5 Bij afkoelen kristalliseert het N.N'-di-[ $\beta$ -(2-methyl 6-chloorpyrimidyl 4-amino)ethyl]piperazine met de formule volgens figuur 21 uit smp. 166 - 169°C.

10 Voorbeeld XVI

7,9 g van de in voorbeeld XIV beschreven stof worden met 40 ml N-methylpiperazine 4 uur bij 180°C in een autoclaaf verhit. Dan wordt de overmaat N-methylpiperazine afgedestilleerd, het residu opgelost in water. Door toevoegen van 2-n natronloog slaat het N.N'-di-[ $\beta$ -(2-methyl 6-N-methylpiperazinopyrimidyl 4-amino)ethyl]piperazine met de formule volgens figuur 22 neer. Smp 168 - 170°C.

15 Voorbeeld XVII

20 Door omzetting analoog aan voorbeeld XVI met morfoline verkrijgt men het N.N'-di-[ $\beta$ -(2-methyl 6-morfolinopyrimidyl 4-amino)ethyl]piperazine met de formule volgens figuur 23.

Dit wordt herkristalliseerd uit dimethylformamide; smp. 227 - 229°C.

25 Voorbeeld XVIII

30 Een mengsel van 28,4 g 2,6-dimethyl 4-chloorpyridine, en 17,2 g N.N'-di- $\beta$ -aminoethylpiperazine, 75 g fenol en 250 mg ammoniumchloride wordt 4 uur verhit bij 170°C, dan onder roeren gebracht in 1 l. 2-n. natronloog. Het N.N'-di-[ $\beta$ -(2,6-dimethylpyrimidyl 4-amino)ethyl]piperazine met de formule volgens figuur 24 wordt afgezogen en herkristalliseerd uit een mengsel van methanol en water, smp. 151 - 153°C.

35 Voorbeeld XIX

31,4 g 2-methyl 6-methylamino 4-chloorpyrimidine en 17,2 g N.N'-di- $\beta$ -aminoethylpiperazine worden tezamen met 31,3 g fenol en 200 mg ammoniumchloride vermengd en 4 uur verhit op 185°C. Het

afgekoelde mengsel wordt onder roeren gebracht in 400 ml 2-n. natronloog. Het N.N'-di-[ $\beta$ -(2-methyl 6-methylaminopyrimidyl 4-amino)ethyl]piperazine met de formule volgens figuur 25 slaat neer en wordt afgezogen, smp. 225 - 228°C.

5

Voorbeeld XX

Men verhit een mengsel van 34,3 g 2-methyl 6-dimethylamino 4-chloorporpyrimiddine, 17,2 g N.N'-di- $\beta$ -aminoethylpiperazine en 47 g fenol 4 uur op 190°C. Het opwerken geschiedt, zoals beschreven in voorbeeld XX. Het N.N'-di-[ $\beta$ -(2-methyl 6-dimethylamino pyrimidyl 4-amino)ethyl]piperazine met de formule volgens figuur 26 wordt herkristalliseerd uit een mengsel van methanol en water, smp. 117 - 120°C.

10

Voorbeeld XXI

Een mengsel van 14,2 g 2,6-dimethyl 4-chloorporpyrimidine, 11,4 g N.N'-di-[ $\beta$ -aminobutylpiperazine, 37,5 g fenol en 200 mg ammoniumchloride wordt 4 uur verhit o p 170°C en het N.N'-di-[ $\beta$ -(2,6-dimethylpyrimidyl 4-amino)butyl]piperazine met de formule volgens figuur 27 geïsoleerd door behandelen met 2-n. natronloog. Het hydrochloride smelt bij 268 - 271°C.

20

Voorbeeld XXII

25

Door reactie van 6,8 g 2-methyl 6-dimethylamino 4-chloorporpyrimidine, 4,6 g N.N'-di-[ $\beta$ -aminobutylpiperazine en 11,7 g fenol op de in voorbeeld XXI beschreven wijze ontstaat het N.N'-di-[ $\beta$ -(2-methyl 6-dimethylaminopyrimidyl 4-amino)butyl]piperazine met de formule volgens figuur 28, dat herkristalliseerd uit een mengsel van methanol en water, smelt bij 110 - 112°C.

30

Voorbeeld XXIII

35

Het N.N'-di-[ $\beta$ -(2-methyl 6-chloorporpyrimidyl 4-amino)butyl]piperazine met de formule volgens figuur 29 verkrijgt men door omzetting van 22,6 g 2-methyl 4,6-dichloorporpyrimidine en 22,8 g N.N'-di-[ $\beta$ -aminobutylpiperazine in 150 ml methanol bij aanwezigheid van 28 ml triethylamine door 8 uur verhitten onder toepassing van terugvloeiing. Het methanol wordt afgedestilleerd en de verbinding herkristalliseerd uit een mengsel van methanol en water; smp. 145 - 148°C.

Voorbeeld XXIV

14,2 g 2,6-dimethyl 4-chloopyrimidine, 11,4 g N.N'-di- $\beta$ -aminopropyl 2,5-dimethylpiperazine, 35 g fenol en 200 mg ammoniumchloride worden 4 uur verhit bij 190°C. Het N.N'-di-[ $\beta$ -(2,6-dimethylpyrimidyl 4-amino)propyl]2,5-dimethylpiperazine met de formule volgens figuur 30 wordt geïsoleerd door behandelen met 500 ml 2-n. natronloog. Smp. 183 - 185°C.

5 Voorbeeld XXV

Door reactie van 15,7 g 2-methyl 6-methylamino 4-chloopyrimidine, 11,4 g N.N'-di- $\beta$ -aminopropyl 2,5-dimethylpiperazine, 35 g fenol en 200 mg ammoniumchloride, op de in voorbeeld XXIV beschreven wijze, ontstaat het N.N'-di-[ $\beta$ -(2-methyl 6-methylamino)pyrimidyl 4-amino)propyl] 2,5-dimethylpiperazine met de formule volgens figuur 31.

10 Dit wordt herkristalliseerd uit een mengsel van methanol en water; smp. 170- 175°C.

15 Voorbeeld XXVI

20 Het N.N'-di-[ $\beta$ -(2-methyl 6-dimethylaminopyrimidyl 4-amino propyl] 2,5-dimethylpiperazine met de formule volgens figuur 32 verkrijgt men door omzetting analoog aan voorbeeld XXIVm van 17,2 g 2-methyl 4-dimethylamino 6-chloopyrimidine, 11,4 g N.N'-di- $\beta$ -aminopropyl 2,5-dimethylpiperazine en 23,4 g fenol. Het smelt bij 136 - 139°C.

25 Voorbeeld XXVII

30 Het N.N'-di-[ $\beta$ -(2-methyl 6-chloopyrimidyl 4-amino)propyl] 2,5-dimethylpiperazine met de formule volgens figuur 33 vormt zich bij de reactie van 16,3 g 2-methyl 4,6-dichloopyrimidine en 11,4 g N.N'-di- $\beta$ -aminopropyl 2,5-dimethylpiperazine in 100 ml methanol bij aanwezigheid van 14 ml triethylamine. De verbinding wordt herkristalliseerd uit een mengsel van methanol en water; smp. 170 - 172°C.

35 Voorbeeld XXVIII

Een mengsel van 11,4 g 2-methyl 6-dimethylamino 4-chloopyrimidine, 8,7 g N.N'-di- $\beta$ -amino  $\beta$ -dimethylpropylpiperazine, 15,7 g fenol en 100 mg ammoniumchloride wordt 3 uur verwarmd op 190°C. na afkoelen onder roeren gebracht in 250 ml 2-n. natronloog,

waarbij het N.N'-di-[-(2-methyl 6-dimethylaminopyrimidyl 4-amino)β-dimethylpropyl]piperazine met de formule volgens figuur 34 neerslaat. Na herkristalliseren uit een mengsel van methanol en water smelt het bij 175 - 177°C.

5

Voorbeeld XXIX

Tabletten, die 100 mg actieve stof bevatten, worden bijvoorbeeld als volgt samengesteld:

	<u>Samenstelling</u>	<u>per tablet</u>
10	N.N'-di-[-(2-methyl 6-dimethylaminopyrimidyl 4-amino)propyl]piperazine	100 mg
	melksuiker	50 mg
	tarwezetmeel	50 mg
	colloidaal kiezelzuur	13 mg
	maranthazetmeel	24 mg
15	talk	12 mg
	magnesiumstearaat	1 mg
		250 mg

Bereiding:

20 Het N.N'-di-[-(2-methyl 6-dimethylaminopyrimidyl 4-amino)propyl]piperazine wordt vermengd met melksuiker, een deel van de tarwezetmeel en met colloidaal kiezelzuur en het mengsel door een zeef gedreven. Het resterende tarwezetmeel wordt met de 5-voudige hoeveelheid water op het waterbad verstijfseld en het poedermengsel gekneed met deze stijfsel, tot een zwak plastische massa is verkregen.

25 De plastische massa wordt gedrukt door een zeef met een maas wijdte van ca. 3 mm, gedroogd en het droge granulaat nogmaals door een zeef verwreven. Hierna worden maranthazetmeel, talk en magnesiumstearaat toegevoegd en het verkregen mengsel verperst tot tabletten met een gewicht van 250 mg.

C O N C L U S I E S

30 1. Werkwijze ter bereiding van nieuwe diazacycloalkanen, met het kenmerk, dat men N.N'-di-[pyrimidyl 4-aminoalkyl]diazacycloalkanen, waarin de alkyleneresten de eraan gebonden stikstofatomen telkens scheiden door tenminste 2 koolstofatomen, alsmede de N-oxyden en zouten ervan op op zichzelf bekend.

de wijze bereidt.

2. Werkwijze ter bereiding volgens conclusie 1 met  
het kenmerk, dat men N.N'-di-[pyrimidyl-3-aminoalkyl]  
diazacycloalkanen, waarin de alkyleenresten de door haer verbon-  
5 den stikstofatomen telkens scheiden door tenminste 2 koolstof-  
atomen, bereidt, door een N.N'-di-(X-alkyl)diazacycloalkaan,  
waarin de alkyleenketens haar substituenten telkens scheiden  
door tenminste 2 koolstofatomen tot omzetting te brengen met  
2 moleculen van een 4-Y-pyrimidine, waarbij X en Y onder achter-  
10 laten van een in een van hen aanwezige iminogroep, afsplitsbare  
resten zijn, of een N.N'-ongesubstitueerd diazacycloalkaan, waar-  
van de alkyleenketens de stikstofatomen scheiden door tenminste  
2 koolstofatomen, tot omzetting te brengen met 2 moleculen van  
een 4-(Z-alkylamino)pyrimidine, waarbij Z een tegen een amino-  
15 groep uitwisselbare rest voorstelt en de alkyleenketen Z van het  
aminostikstofatoom scheidt door tenminste twee koolstofatomen, of  
in een derivaat van een N.N'-di-[pyrimidyl-4 aminoalkyl]diazacycloalkaan,  
waarin de alkyleenketens de stikstofatomen scheiden  
door telkens tenminste 2 koolstofatomen, en dat zich van dit dia-  
20 zacycloalkaan onderscheidt, doordat hierin tenminste een van de  
alkyleenketens een selectief door waterstof vervangbare rest  
bevat, de door waterstof vervangbare resten te vervangen door  
waterstof, of een N-ongesubstitueerd N'-pyrimidyl-4 aminoalkyl  
diazacycloalkaan waarin de alkyleenketens de stikstofatomen tel-  
25 kens scheiden door tenminste 2 koolstofatomen, om te zetten met  
een reactieve ester van een 4-hydroxyalkylaminopyrimidine, waarin  
de alkyleenketen het zuurstof van het stikstofatoom scheidt door  
tenminste 2 koolstofatomen of een 4-[di-(X-alkyl)aminoalkylamino]  
pyrimidine, waarin X een reactief veresterde hydroxylgroep is  
30 en de alkyleenresten hun substituenten scheiden door tenminste 2  
koolstofatomen om te zetten met een 4-(NH<sub>2</sub>-alkylamino)pyrimidine,  
waarin de alkyleenrest de stikstofatomen scheidt door tenminste  
2 koolstofatomen onder afsplitsing van 2 mol HX, desgewenst in  
verkregen verbindingen substituenten in het kader van de defini-  
35 tie van de te bereiden verbindingen op de gebruikelijke wijze te

transformeren en/of, desgewenst, verkregen zouten om te zetten in de vrije basen of verkregen basen in de zouten en/of desgewenst, verkregen verbindingen om te zetten in de N-oxyden ervan.

5 3. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat in de gebruikte verbindingen een van de resten X en Y een primaire of secundaire aminogroep is, terwijl de andere een tegen een aminogroep uitwisselbare rest is.

10 4. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat in de gebruikte verbindingen X een reactief veresterde hydroxylgroep is.

15 5. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat in de gebruikte verbindingen X een halogenatoom of een sulfonyloxygroep is.

15 6. Werkwijze volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat in de gebruikte verbindingen Y een reactief veresterde hydroxylgroep of een vrije of veretherde mercaptogroep of een kwaternaire ammoniumgroep is.

20 7. Werkwijze volgens conclusie 6, met het kenmerk dat in de gebruikte verbindingen Y een halogenatoom is.

20 8. Werkwijze volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat in de gebruikte verbindingen Y een chlooratoom is.

9. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat in de gebruikte verbindingen Z een reactief veresterde hydroxylgroep is.

25 10. Werkwijze volgens conclusie 9, met het kenmerk, dat in de gebruikte verbindingen Z een halogenatoom of een sulfonyloxygroep is.

30 11. Werkwijze volgens conclusie 2 met het kenmerk, dat de door waterstof vervangbare rest een zich aan een met stikstof verbonden koolstofatoom bevindende oxogroep is.

12. Werkwijze volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat men reduceert met een amide-reductiemiddel.

35 13. Werkwijze volgens conclusie 12, met het kenmerk, dat men reduceert met lithiumaluminiumhydride of een analoog amide reductiemiddel.

14. Werkwijze volgens conclusie 2, met het ken-

dat de reactieve ester van een 4-hydroxyalkylaminopyrimidine die van een halogeenwaterstofzuur of van een sterk organisch sulfonzuur is.

15. Werkwijze volgens conclusies 2 - 14 met het kenmerk, dat men in verkregen verbindingen aanwezige hydroxylgroepen aan de pyrimidinekern op de plaatsen 2 en/of 6 vervangt door halogeenatomen.

16. Werkwijze volgens conclusies 2 - 15 met het kenmerk, dat men in verkregen verbindingen halogeenatomen op de plaatsen 2 en/of 6 van de pyrimidinekern vervangt door aminogroepen.

17. Werkwijze volgens conclusies 2 - 15, met het kenmerk, dat men in verkregen verbindingen halogeenatomen op de plaatsen 2 en/of 6 vervangt door vrije of veretherde hydroxyl- of mercaptogroepen.

18. Werkwijze volgens conclusies 2 - 15, en 17, met het kenmerk, dat men in een verkregen verbinding vrije mercaptogroepen op de plaatsen 2 en/of 6 van de pyrimidinekern substitueert en/of gesubstitueerde mercaptogroepen vervangt door aminogroepen.

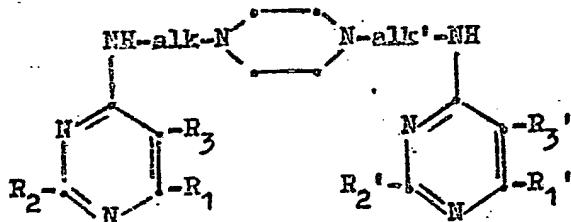
19. Werkwijze volgens conclusies 2 - 5 met het kenmerk, dat men in verkregen verbindingen halogeenatomen en/of  $\alpha$ -aralkylresten aan aminogroepen vervangt door waterstof.

20. Werkwijze volgens conclusies 2, 3, 6, 7, 8 en 16, met het kenmerk, dat men 2,4-dihalogeenpyrimidinen of 6-amino 4-halogeenpyrimidinen en N,N'-diaminoalkyldiazacycloalkanen toepast als uitgangsstoffen en in verkregen verbindingen halogeenatomen op de plaats 2 van de pyrimidineringen uitwisselt tegen aminogroepen.

21. Werkwijze volgens conclusies 2 - 20, met het kenmerk, dat men uitgaat van een als tussenproduct op de een of andere trap van de werkwijze verkrijgbare verbinding en de ontbrekende reactietrappen uitvoert, of een uitgangsstof vormt onder de reactieomstandigheden of toepast in de vorm van een zout.

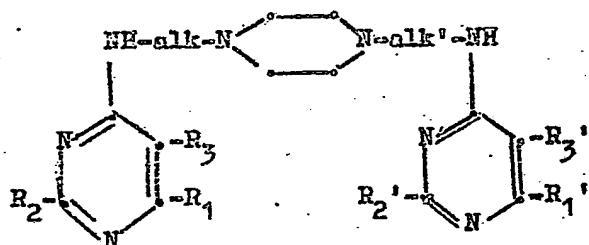
22. Werkwijze volgens conclusies 2 - 21, met het

5 k e n m e r k, dat men uitgangsstoffen toepast, die geschikt zijn voor de bereiding van verbindingen met de formule:



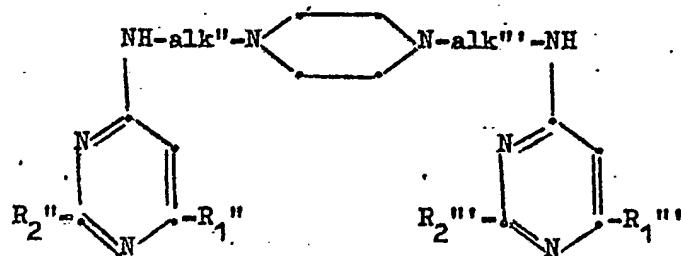
10 waarin telkens tenminste een van de resten  $R_1$  en  $R_2$  alsmede  $R_1'$  en  $R_2'$  een vrije of genubstitueerde aminogroep voorstelt, terwijl eventueel de andere van deze resten een waterstofatoom of een alkyl- of alkoxyalkylrest voorstellen, de resten  $R_3$  en  $R_3'$  waterstof of alkyl- of alkoxyalkylresten betekenen en de resten alk en alk' alkyleen-(1. > 1)-resten met 2-6 koolstofatomen voorstellen.

15 23. Werkwijze volgens conclusies 2 - 21, met het k e n m e r k, dat men die uitgangsstoffen toepast, welke geschikt zijn voor de bereiding van verbindingen met de formule:



20 waarin telkens tenminste een van de resten  $R_1$  en  $R_2$ , alsmede  $R_1'$  en  $R_2'$  een mono- of dialkylaminogroep voorstelt en de overige resten de in conclusie 22 aangegeven betekenis hebben.

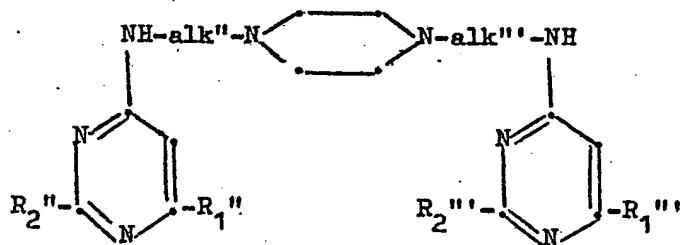
24. Werkwijze volgens conclusies 2 - 21, met het k e n m e r k, dat men uitgangsstoffen toepast die geschikt zijn voor de bereiding van verbindingen met de formule:



waarin  $R_1''$  en  $R_1'''$  vrije aminogroepen of pyrrolidino-, piperidino-, morfolino-, piperazino- of N-alkyl- of N-hydroxyalkylpiperazino- groepen betekenen,  $R_2''$  en  $R_2'''$  waterstofatomen of alkylresten voorstellen en alk" en alk''' propyleen-(1.2)-propyleen-(2.3)- propyleen-(1.3)- of butyleen-(1.4)-groepen betekenen.

5

25. Werkwijze volgens conclusies 2 - 22, met het kenmerk, dat men die uitgangsstoffen toepast, welke geschikt zijn voor de bereiding van verbindingen met de formule:



10

waarin  $R_1''$  en  $R_1'''$  mono- of dialkylaminogroepen voorstellen en de overige resten de in conclusie 24 aangegeven betekenissen hebben.

26. Werkwijze volgens conclusies 2 - 24, met het kenmerk, dat men die uitgangsstoffen toepast, welke geschikt zijn voor de bereiding van het  $N.N'$ -di-[ $\beta$ -(6-methylamino 2-methylpyrimidyl 4-amino)propyl]piperazine.

15

27. Werkwijze volgens conclusies 2 - 21, met het kenmerk, dat men die uitgangsstoffen toepast, welke geschikt zijn voor de bereiding van het  $N.N'$ -di-[ $\beta$ -(6-amino 2-methylpyrimidyl 4-amino)-propyl]piperazine.

20

28. Werkwijze volgens conclusies 2 - 21, met het kenmerk, dat men die uitgangsstoffen toepast, welke geschikt zijn voor de bereiding van het  $N.N'$ -di-[ $\beta$ -(6-dimethylamino 2-methylpyrimidyl 4-amino)propyl]piperazine.

29. Werkwijze volgens conclusies 2 - 21, met het kenmerk, dat men die uitgangsstoffen toepast, welke geschikt zijn voor de bereiding van het N.N'-di-[ $\delta$ -(6-dimethylamino 2-methylpyrimidyl 4-amino)butyl]piperazine.

5 30. Werkwijze ter bereiding van preparaten met therapeutische activiteit, met het kenmerk, dat men hierin als therapeutische component tenminste een N.N'-di-[pyrimidyl-4 amino-alkyl]diazacycloalkaan, waarin de alkyleenresten, de eraan gebonden stikstofatomen telkens scheide door tenminste 2 koolstofatomen, of de N-oxyden of zouten van deze verbindingen opneemt.

10 31. Gevormde preparaten, bereid volgens conclusie 30.

Fig. 1.

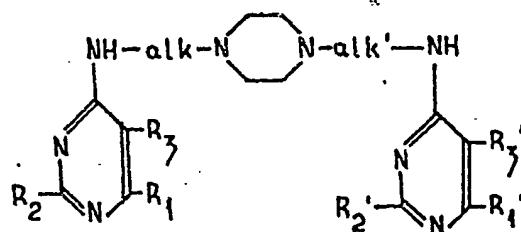


Fig. 2.

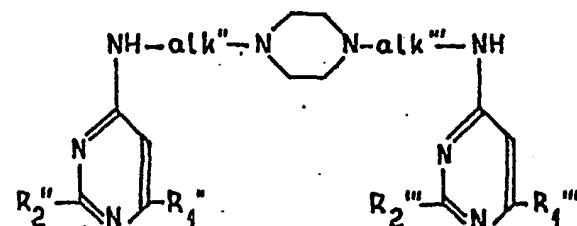


Fig. 3.

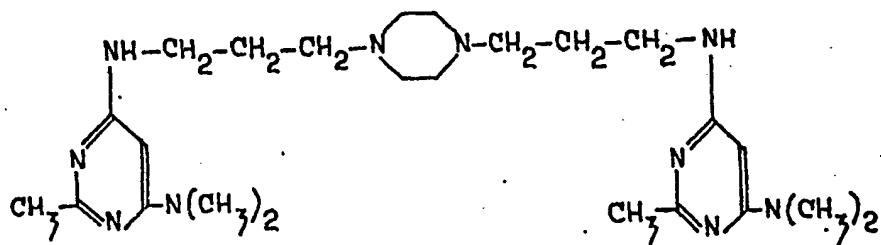


Fig. 4.

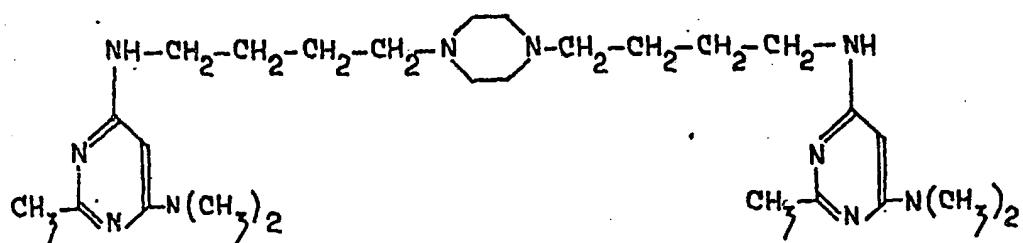


Fig. 5.

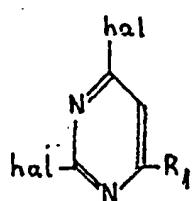


Fig. 6.



Fig. 7.

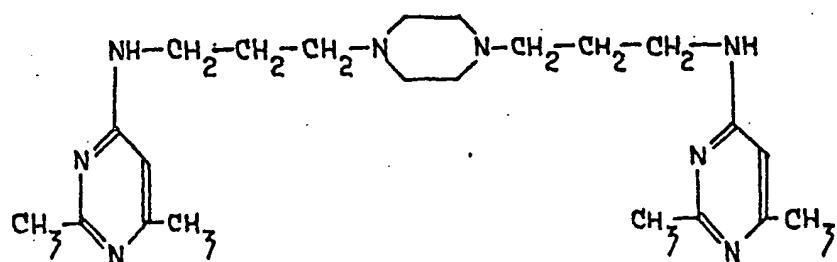


Fig. 8.

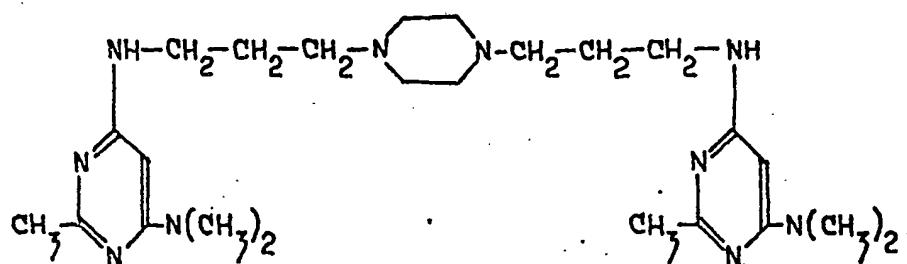


Fig.9.

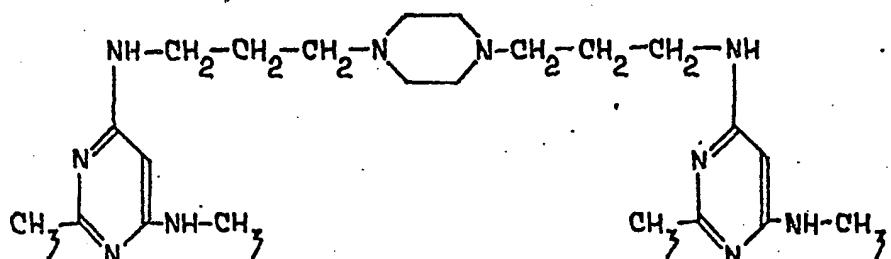


Fig. 40.

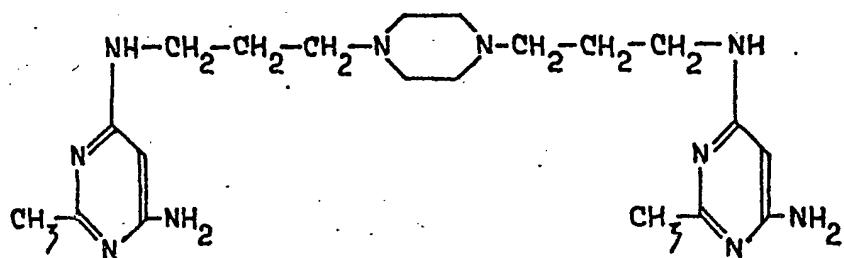


Fig. 41.

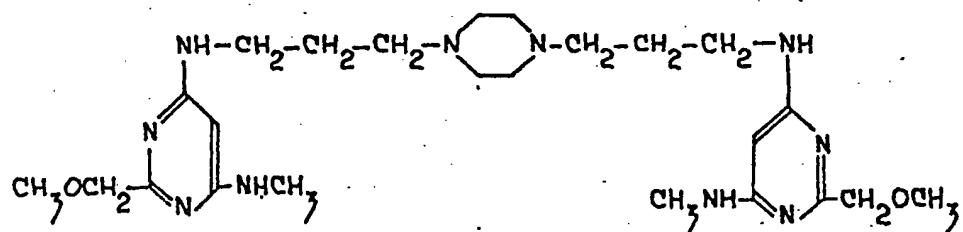


Fig. 42.

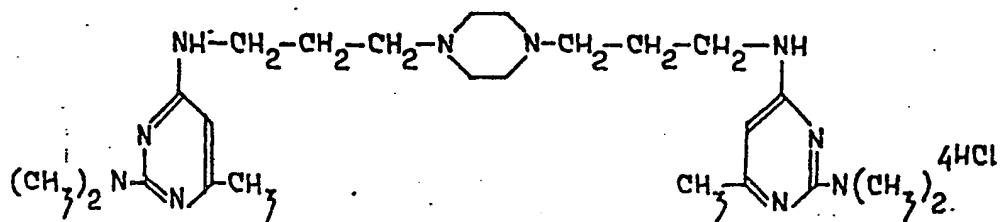


Fig. 13.

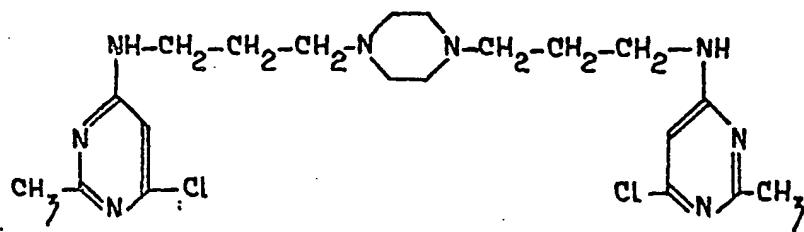


Fig. 14.

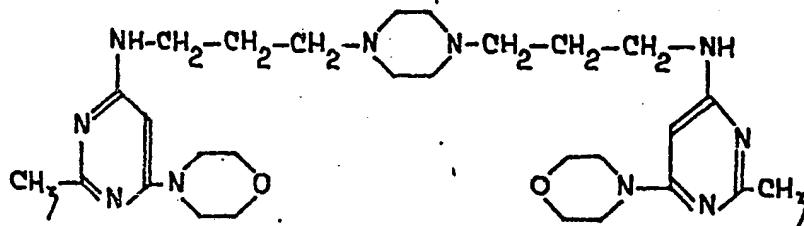


Fig. 15.

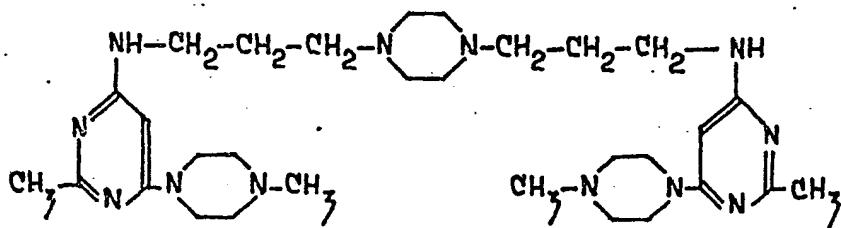


Fig. 16.

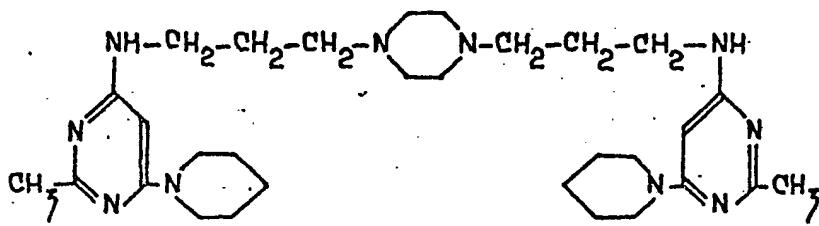


Fig. 17.

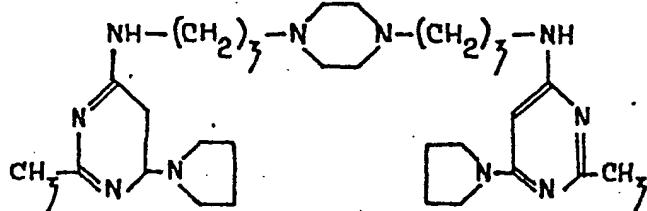
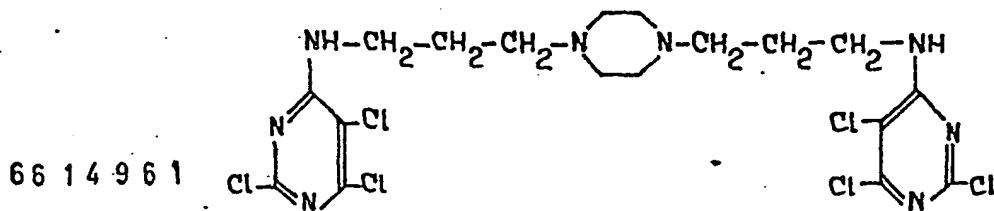


Fig. 18.



CIBA LIMITED  
Bazel

Fig. 19.

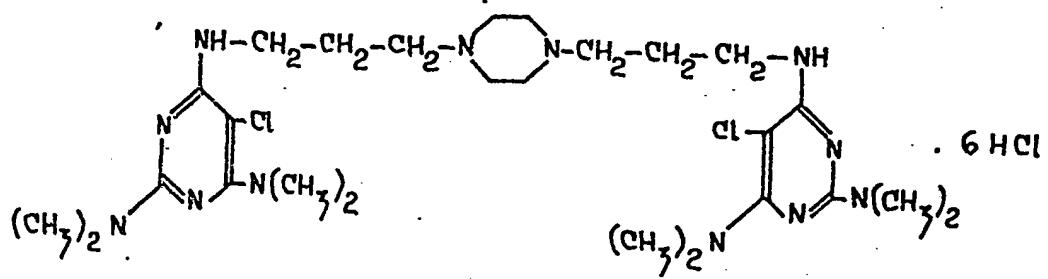


Fig. 20.

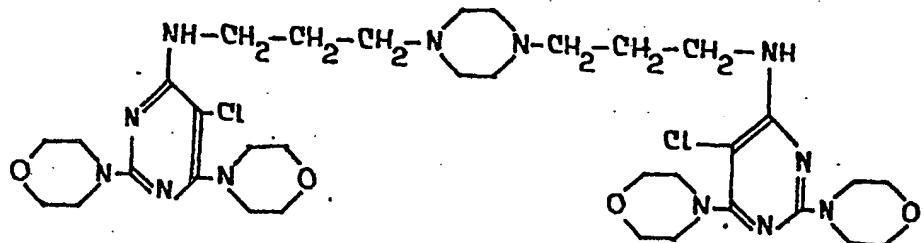


Fig. 21.

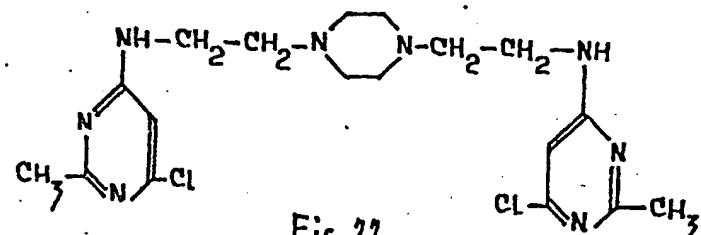


Fig. 22.

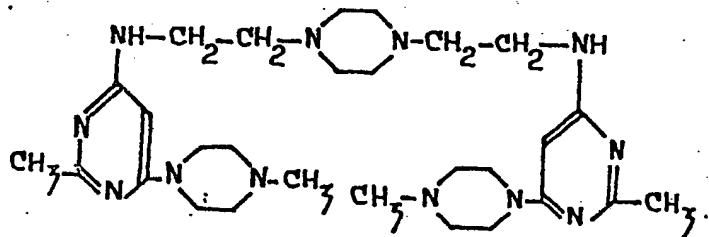


Fig. 23.

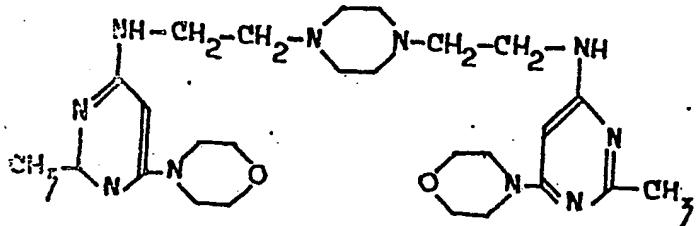
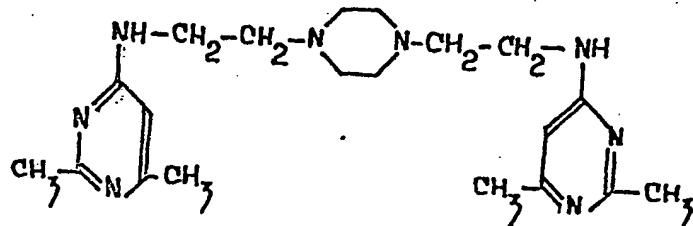


Fig. 24.



66 14961

CIBA LIMITED

Fig. 25.

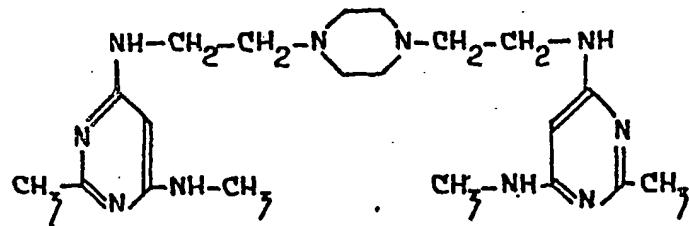


Fig. 26.

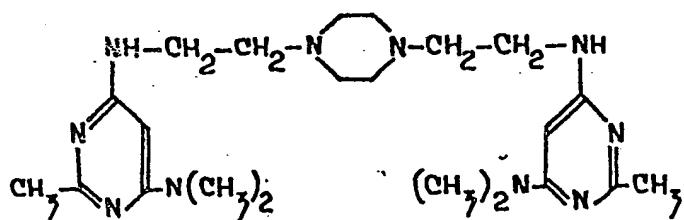


Fig. 27.

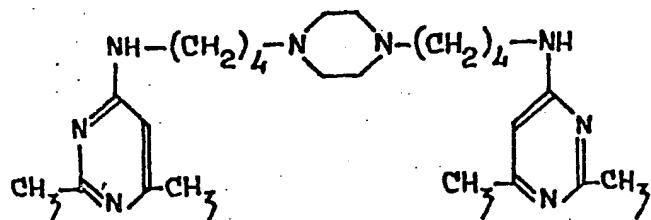


Fig. 28.

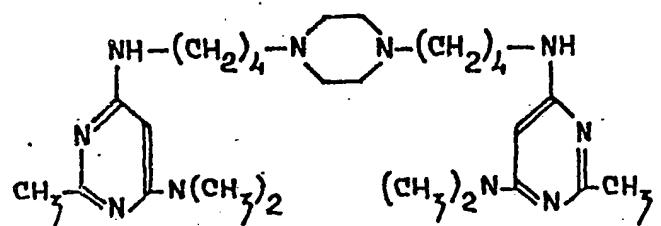


Fig. 19.

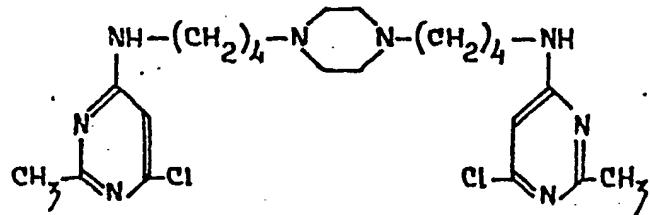


Fig. 30.

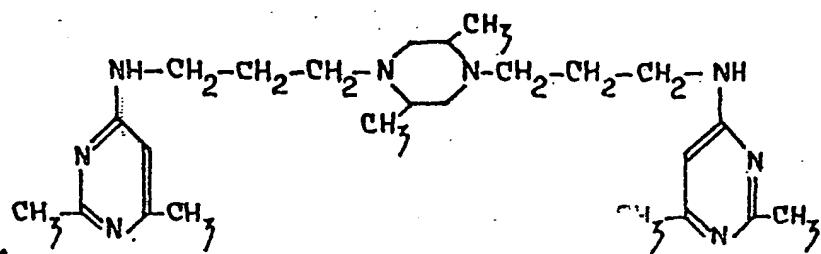


Fig. 31.

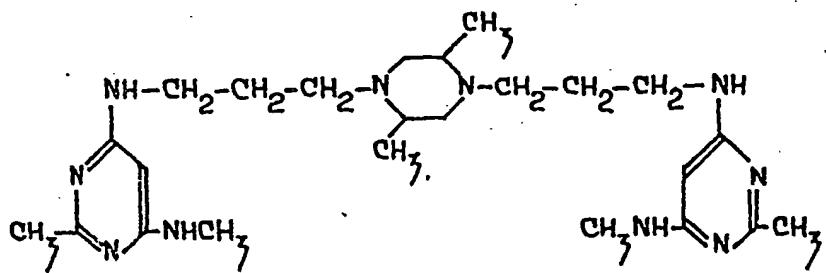


Fig. 32.

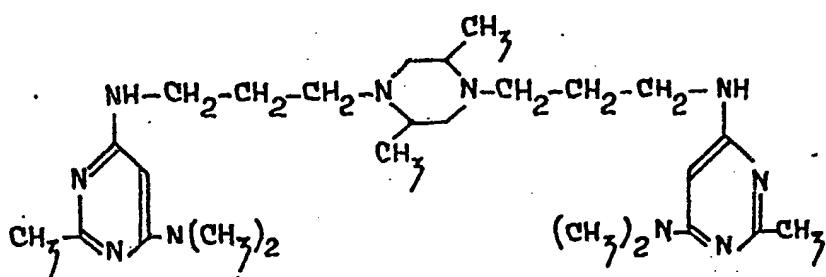


Fig. 33.

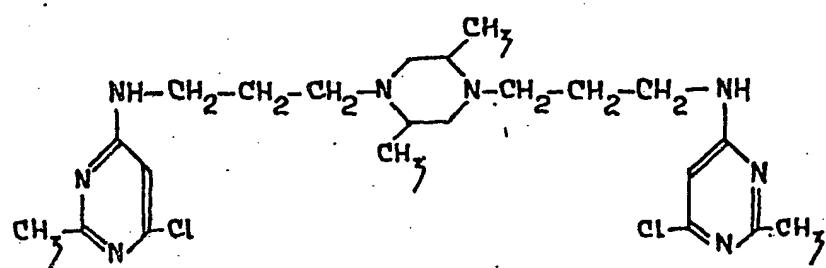
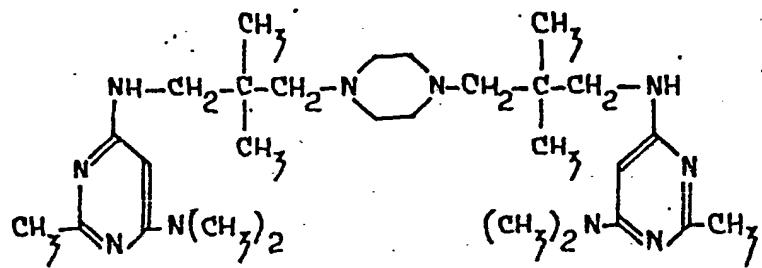


Fig. 34.



CIBA LIMITED  
Bazel

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**